

хлорфенил)-1,2 триазин-3,5-диамин, Sigma, США) в дозах 10^{-4} , 10^{-5} , 10^{-6} , 10^{-7} М.

Результаты. Изучено влияние фенитоина и ламотригина на пролиферацию клоногенных клеток при воздействии на монослой и при введении в клоны. Показано, что при воздействии фенитоина в дозах 1000 и 100 мкг/мл на гетерогенную популяцию клеток С6 достоверно снижается эффективность клонирования (ЭК) клеток. При низких дозах фенитоина (10 и 1 мкг/мл) ЭК клеток превышает контрольный уровень. В условиях воздействия фенитоина в дозе 1000 мкг/мл на клоногенные клетки в клонах ЭК достоверно снижается по сравнению с контролем. Также наблюдается увеличение доли неклоногенных клеток. Регистрируется низкая ингибирующая активность ламотригина в дозе 10^{-4} М на клоногенные клетки в клонах. В условиях воздействия фенитоина и ламотригина на монослой клеток и клоногенные клетки в клонах достоверно снижается активность ЩФ и ЛДГ по сравнению с контролем.

Заключение. При воздействии фенитоина и ламотригина на клоногенные клетки в монослой клеток С6 и в клонах снижается ЭК клоногенных клеток и активность ферментов метаболизма. Можно предположить, что блокировка глутаматными антагонистами активного ионного тока через цитоплазматическую мембрану может быть именно тем механизмом, который обуславливает антипролиферативный эффект.

*А.А. Николкина, Н.Ю. Кульбачевская, О.И. Коняева,
Н.П. Ермакова, В.А. Чалей, А.А. Сергеев,
К.А. Серезин, В.М. Бухман*

СУБХРОНИЧЕСКАЯ ТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА НА ОСНОВЕ ГЛИКОЗИДНОГО ПРОИЗВОДНОГО ИНДОЛОКАРБАЗОЛА НА СОБАКАХ

ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. ЛХС-1208 – новый противоопухолевый препарат на основе гликозидного производного индолокарбазола, разработанный в лаборатории химического синтеза РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Данная работа является продолжением токсикологических исследований ЛХС-1208.

Цель исследования – изучение субхронической токсичности нового противоопухолевого лекарственного средства ЛХС-1208 на собаках.

Материалы и методы. Работа проводилась на 4 собаках (3 самки и 1 самец) породы английский бигль, полученных из разведения РОНЦ им. Н.Н. Блохина. Препарат (серия 110414) растворяли в воде для инъекций до получения рекомендованной концентрации – 3,0 мг/мл. ЛХС-1208 вводили собакам ежедневно внутривенно 15-кратно в 2 суммарных дозах 20 и 30 мг/кг. Дозы были рассчитаны исходя из данных, полученных в результате изучения субхронической токсичности на крысах. Собаки были выведены из эксперимента на 3-и и 60-е сутки после окончания курса введения ЛХС-1208.

Результаты. Установлено, что ЛХС-1208 при внутривенном ежедневном 15-кратном применении в суммарных дозах 20 и 30 мг/кг не вызывал гибели животных. У всех собак наблюдались внешние проявления интоксикации

и изменения поведенческих реакций только после первого введения препарата в течение 5 мин: собаки трясали головой, наблюдались акты дефекации и мочеиспускания, состояние оглушенности, ступора, жажды, сокращения мышц живота, подергивание лап. Установлено, что ЛХС-1208 в исследованных дозах вызывал недозозависимое уменьшение количества тромбоцитов; оказывал недозозависимое влияние на углеводный обмен и функцию поджелудочной железы, что проявлялось тенденцией к снижению уровня глюкозы в сыворотке крови с 7-х суток и до конца наблюдения; оказывал недозозависимое влияние на синтезирующую функцию печени, что проявлялось тенденцией к снижению количества общего белка и альбумина с 21-х суток и до конца наблюдения; но не вызывал нарушения барьерной функции печени (уровни аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, общего билирубина колебались в пределах физиологической нормы для данного вида), а также не оказывал влияния на функциональное состояние почек. Установлено, что препарат ЛХС-1208 вызывал количественные и качественные изменения электрической активности сердца: увеличение интервалов QT и PQ, инверсию зубца Т и появление глубокого зубца Q.

Заключение. На основании полученных данных по изучению субхронической токсичности препарата ЛХС-1208 при 15-кратном ежедневном внутривенном введении собакам в суммарных дозах 20 и 30 мг/кг установлены лимитирующие виды токсичности, ограничивающие клиническое применение препарата: гематотоксичность (тромбоцитопения), гепатотоксичность и кардиотоксичность.

Д.В. Новиков¹, С.Г. Фомина¹, Н.Н. Гурина¹, Н.В. Красногорова¹, А.Д. Перенков², Р.Г. Пегов², Л.Б. Луковникова², В.В. Новиков¹, А.Ю. Барышников³ **СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА УРОВНЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ОПУХОЛЯХ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ТОЛСТОЙ КИШКИ**

¹ФГАОУ ВО «ННГУ им. Н.И. Лобачевского», Нижний Новгород;

²ГБОУ ВПО НижГМА Минздрава России, Нижний Новгород;

³ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Введение. Развитие и прогрессия злокачественных опухолей тесно связаны с изменением экспрессии генов иммунной системы. Одним из модуляторов транскрипционных изменений в раковой клетке является MUC1 (CD227), участвующий в передаче сигналов, приводящих к изменениям метаболизма, адгезии, пролиферации и апоптоза. Экспрессия MUC1 опухолевыми клетками эпителиального происхождения ассоциирована с плохим прогнозом течения заболевания и негативным ответом на терапию.

Цель исследования – характеристика экспрессии генов иммунной системы *IL32, Fas, ICAM1, FoxP3, FCR3B* в MUC1-позитивных (MUC1⁺) и MUC1-негативных (MUC1⁻) опухолевых очагах больных раком молочной железы (РМЖ) и раком толстой кишки (РТК).

Материалы и методы. В образцах опухолевых очагов 40 больных РМЖ и 58 больных РТК исследовали уровни мРНК MUC1, IL32, Fas, ICAM1, FoxP3, FCR3B и FCR3B